

第42回函館臨床動脈硬化診断フォーラム

慢性炎症としての動脈硬化症と脂質異常症

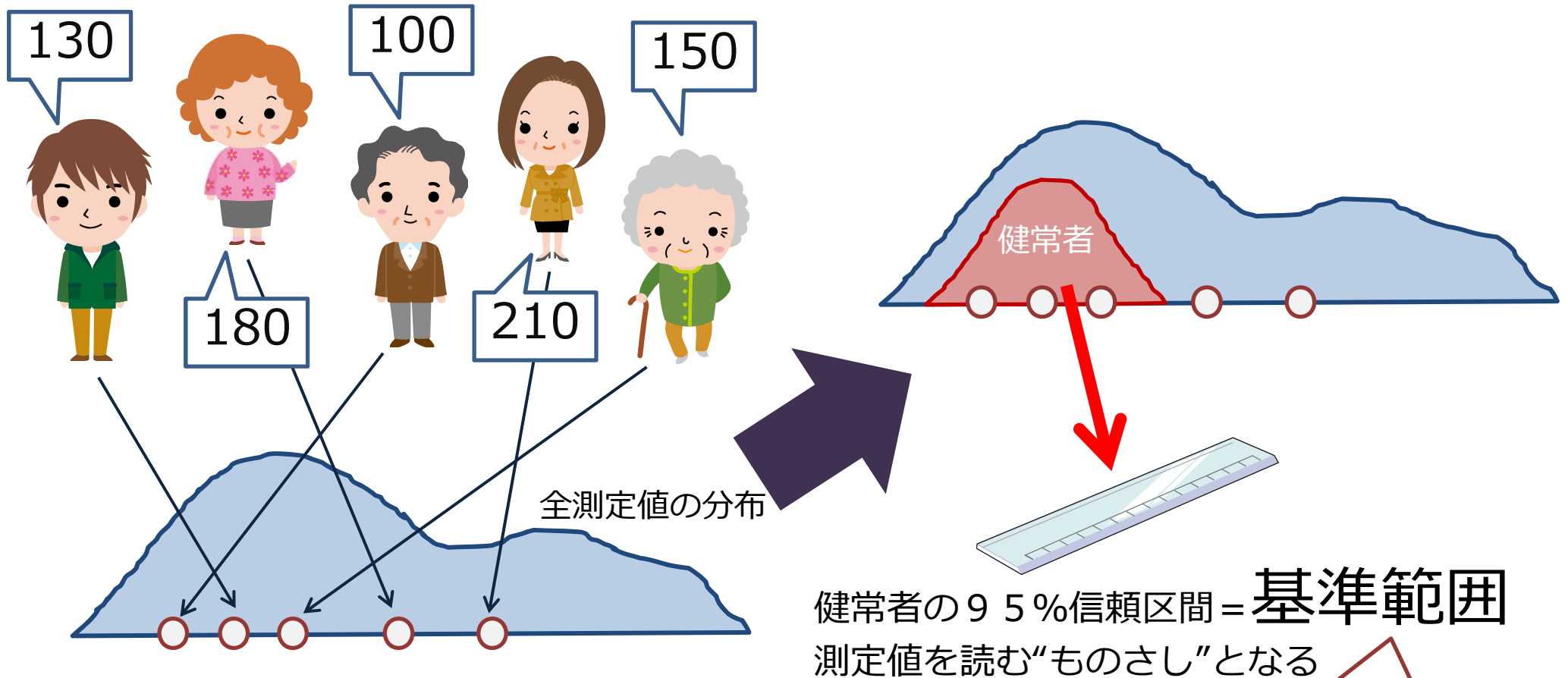
東京医科歯科大学
吉田 雅幸

日本人間ドック学会に対する追加説明

今回のメガスタディーから算出された値は、肥満がない、症状がない、治療中でないという観点から現時点で健康と見なされた日本人の基準範囲に過ぎず、日本動脈硬化学会が定めるLDLコレステロールの基準値を超えていることを根拠に臨床判断値を緩和するとすれば、国民の健康を考えると容認できるものではありません。むしろ、現時点で健康と思われる国民の中に、将来心筋梗塞で死亡するリスクの高い人が多く含まれていることを明らかにしたことが重要なのであり、このことを強調すべきです。人間ドックの受診者はそのような致死的な病気に罹患しないことを希望して受診したはずですから、予防医学的な立場から、まずは食生活などの生活習慣を改めるなど必要な対応を取ることが、国民の健康を増進する上で肝要と考えます。

日本動脈硬化学会HPより

検査測定値には”ものさし”が必要



自分の検査数値が分かってても、
それが高いのか低いのか分からない。

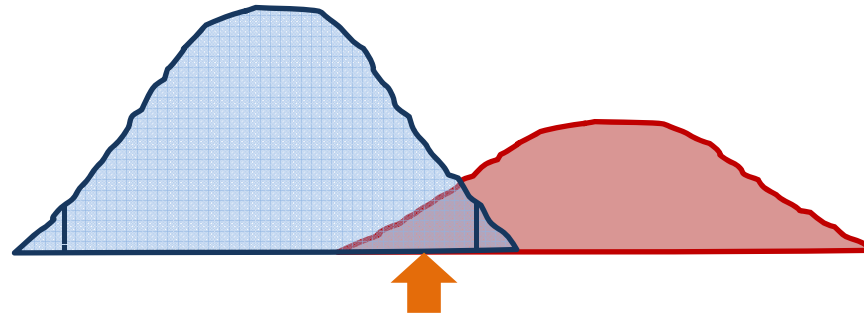
日本人間ドック学会

今回の基準範囲設定のための基準個体の条件

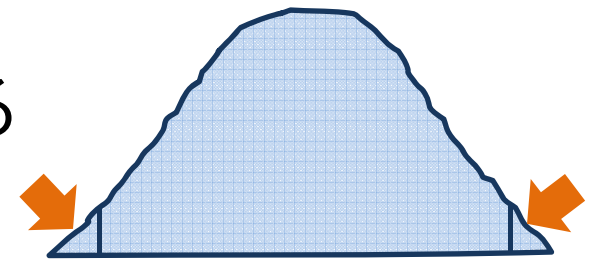
- 基準個体とは：いわゆる健康人
- 条件は下記である
 - ・ 既往歴で下記の疾患や入院歴のある者を除く
 - ・ 悪性腫瘍、慢性肝疾患、慢性腎疾患など
 - ・ 退院後1か月以内の者
 - ・ 現病歴で下記のものがある者を除く
 - ・ 薬物を常用している者（高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症等の疾患の治療のため）
 - ・ B型肝炎・C型肝炎の者
 - ・ BMI値：25未満、喫煙なし、飲酒1合未満/日、血圧130/85未満の者

なぜ基準範囲で正常・異常を決めてはいけないのか？

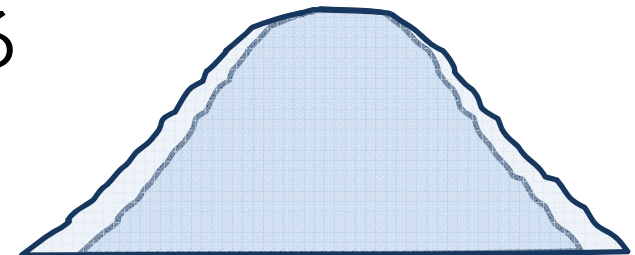
- 健常者群と疾患群の分布は重なる
 - >> 基準範囲内でも疾患のことがある



- 健常者の5%は基準範囲外である



- 基準範囲幅は測定精度で変わる



動脈硬化性疾患に関しては臨床判断値で判定

臨床判断値（診断閾値・治療閾値・予防医学的閾値）

特定の病態に関して、その診断、予防や治療、予後について判定を行う際の基準となる値のこと

日本動脈硬化学会

予防医学的閾値

疫学的調査研究の結果から、特定の疾患の発症リスクが高いと予測され、予防医学的な見地から一定の対応が要求される検査の臨界値。

最近の各国のガイドライン・公式見解比較

	発行年	管理目標値	リスク層別化
	2011年	Yes	Yes (SCORE)
	2012年	Yes	Yes (NipponData80)
 INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY	2013年	Yes	Yes
	2013年	No	Yes (Pooled Cohort Evaluation)
	2014年	Yes	Yes



LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート

脂質異常症のスクリーニング

冠動脈疾患の既往があるか？

なし ↓

以下のいずれかがあるか？

- 1) 糖尿病
- 2) 慢性腎臓病 (CKD)
- 3) 非心原性脳梗塞
- 4) 末梢動脈疾患 (PAD)

なし ↓

あり



二次予防

あり



カテゴリーⅢ

冠動脈疾患の一次予防のための絶対リスクに基づく管理区分

NIPPON DATA80 による10年間の冠動脈疾患による死亡確率 (絶対リスク)	追加リスクの有無	
	追加リスクなし	以下のうち1つ以上あり 1)低HDL-C血症 (HDL-C<40mg/dL) 2)早発性冠動脈疾患家族歴第1度近親者 (かつ男性55歳未満、女性65歳未満) 3)耐糖能異常 (糖尿病は含まない)
0.5%未満	カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ
0.5以上2.0%未満	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
2.0%以上	カテゴリーⅢ	カテゴリーⅢ

家族性高コレステロール血症、75歳以上については本フローチャートを適用しない。



リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する	カテゴリー I	<160	≥40	<150	<190
	カテゴリー II	<140			<170
	カテゴリー III	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

- *若年者等で絶対リスクが低い場合は相対リスクチャートを活用し、生活習慣の改善の動機づけを行うと同時に絶対リスクの推移を注意深く観察する。
- *これらの値はあくまでも到達努力目標値である。
- *LDL-Cは20～30%の低下を目標とすることも重要である。
- *non HDL-Cの管理目標は、LDL-Cの管理目標を達成したのち、TGが150～400mg/dLの場合に使用できる二次目標であり、TGが400mg/dL以上の時は、non HDL-Cを用いる。
- *いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも生活習慣の改善である。
- *カテゴリー I における薬物療法の適用を考慮するLDL-Cの基準は180mg/dL以上とする。

ESC/EASジョイントガイドライン

患者のリスクおよびLDL-C値による介入ストラテジー

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

ESC/EASジョイントガイドラインで推奨されるLDL-C管理目標値

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level $\geq 10\%$) the LDL-C goal is < 1.8 mmol/L (less than ~ 70 mg/dL) and/or $\geq 50\%$ LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A
In patients at HIGH CV risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥ 5 to $< 10\%$) an LDL-C goal < 2.5 mmol/L (less than ~ 100 mg/dL) should be considered.	IIa	A
In subjects at MODERATE risk (SCORE level > 1 to $\leq 5\%$) an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (less than ~ 115 mg/dL) should be considered.	IIa	C

VERY HIGH CV risk
(CVD, T2DM, CKD)
SCORE $> 10\%$

LDL-C < 1.8 mmol/L (70mg/dL)

HIGH CV risk
10% $>$ SCORE $> 5\%$

LDL-C < 2.5 mmol/L (100mg/dL)

MODERATE risk
5% $>$ SCORE $> 1\%$

LDL-C < 3.0 mmol/L (115mg/dL)



IAS Recommendations for Cholesterol-Lowering Therapy at Different Risk Levels

Risk Level to Age 80s	Low (< 15%)	Moderate (15-29%)	Moderately High (30-44%)	High (> 45%)
Therapeutic Intensity		Moderate	Moderately High	High
Specific Therapy	Public health guidelines	MLT +CLD optional	MLT +CLD consideration	MLT +CLD Indicated

MLT = Maximal lifestyle therapy

CLD = Cholesterol-lowering drug



INTERNATIONAL
ATHEROSCLEROSIS
SOCIETY

	LDL-C	Non HDL-C
Primary prevention	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
Secondary prevention	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl

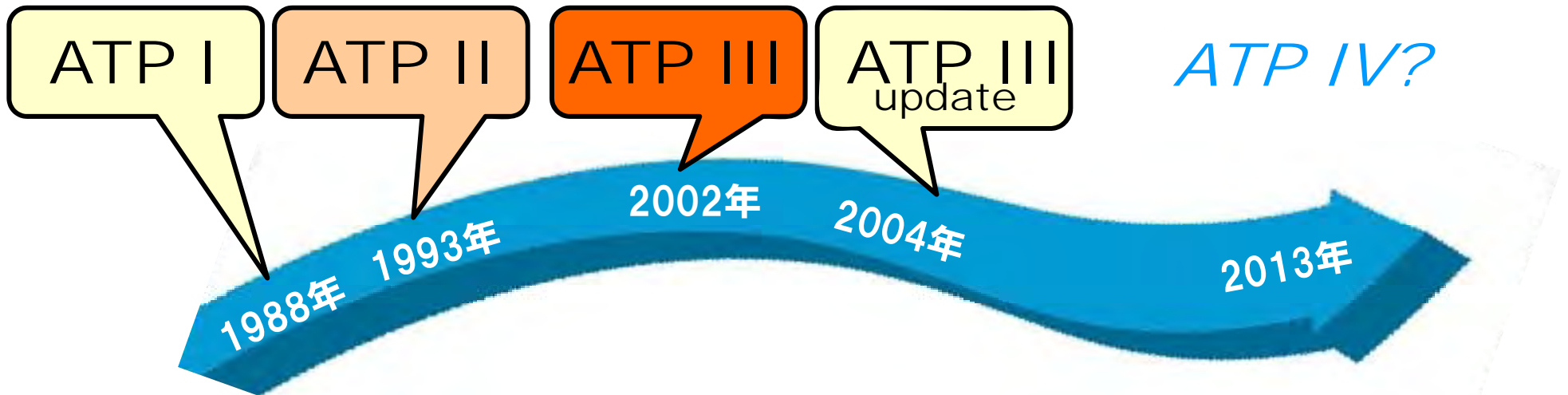
LDL-C and non HDL-C goals



米国ガイドラインの歴史



National Cholesterol Education Program
Adult Treatment Panel



米国ガイドラインにおけるLDL-C目標値の変遷

Risk Category	ATP I (mg/dL)	ATP II (mg/dL)	ATP III (mg/dL)
CHD	<130	<100	<100
2+ Risk Factors	<130	<130	<130
0-1 Risk Factor	<160	<160	<160

ATP I. Arch Intern Med 148: 36-69 (1988)
ATP II. JAMA 269: 3015-3023 (1993)
ATP III. Circulation 106: 3143-3421 (2002)

LDL-C Goals for High Risk Patients

update 2004

Recommended LDL-C treatment goals

ATP III

<100mg/dL:
Pts c CHD or CHD
risk equivalents
(10 yr risk > 20%)

<70mg/dL:
Therapeutic option
for very high risk pts

<100mg/dL

<70mg/dL

AHA/ACC guidelines for pts c CHD

<100mg/dL:
Goal for all pts c
CHD

<70mg/dL:
A reasonable goal
for all pts c CHD

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and WomenHeart: The National Coalition for Women with Heart Disease

© American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.



*Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.*



4つのガイドラインのなかの1つ

1. **Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk**
2. **Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults**
3. **Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk**
4. **Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults**

Guideline Scope

- Focus on **treatment of blood cholesterol to reduce ASCVD risk in adults**
- **Identify individuals most likely to benefit from cholesterol-lowering therapy**
- **Identify safety issues**



*Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.*



スタチン治療が推奨される 4つのグループ

1) ASCVDを有する患者

2次予防

2) LDL-C \geq 190 mg/dLの患者

FH

3) LDL-Cが70から189 mg/dLで1次予防の糖尿病患者
(40-75歳)

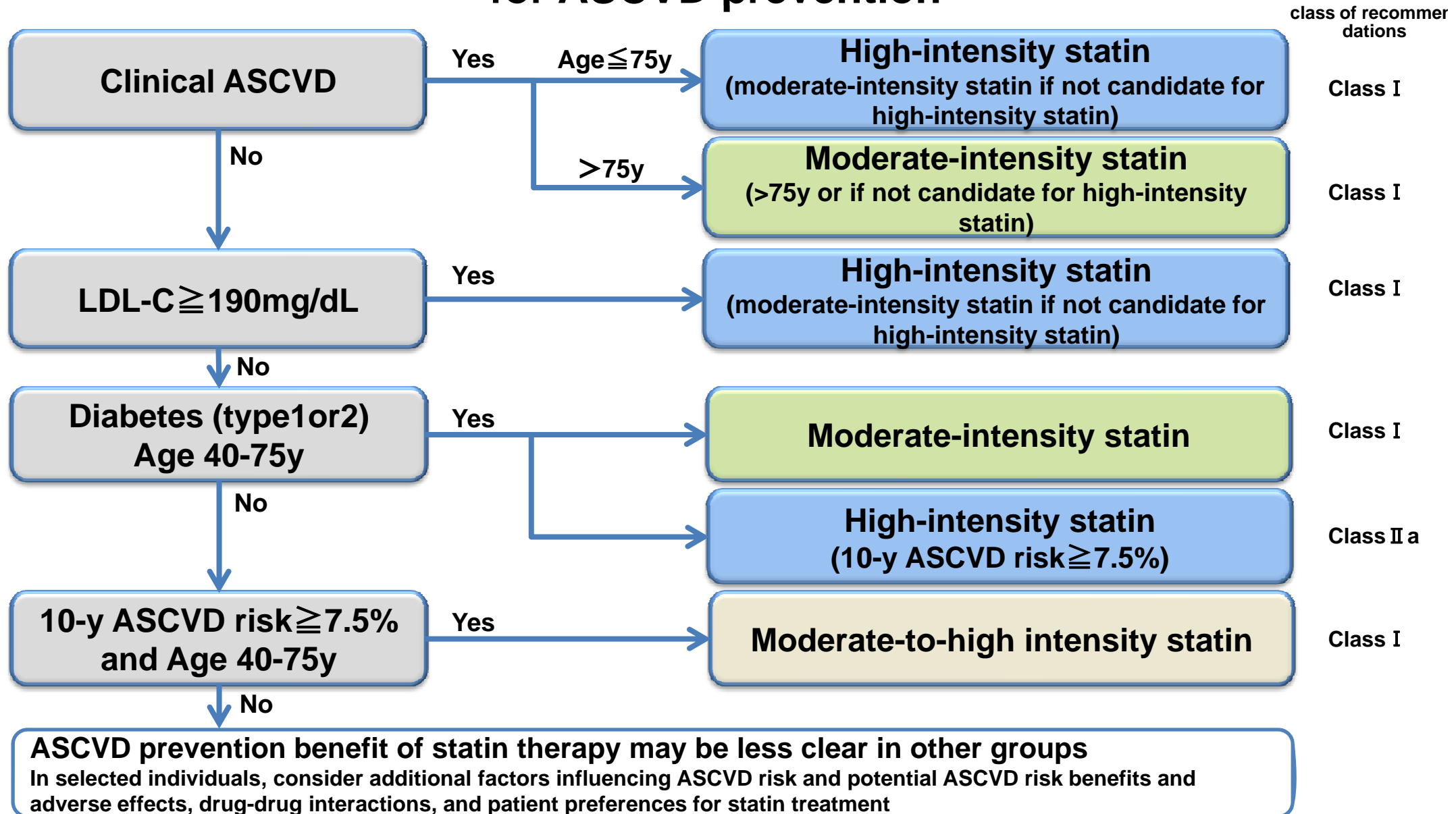
DM

4) LDL-Cが70から189 mg/dLで10年間のASCVD risk が
7.5%以上の患者(40-75歳)

ハイリスク



Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention



LDL-C・Non-HDL-Cの管理目標値に関する 新しい考え方

- The expert panel **was unable to find RCT evidence to support continued use of specific LDL-C and/or non-HDL-C treatment targets.**

管理目標値の設定根拠エビデンスが不足

- The **appropriate intensity of statin therapy should be used to reduce ASCVD risk in those most likely to benefit**

適切容量のスタチン治療の妥当性

- **Nonstatin therapies do not provide acceptable ASCVD risk reduction benefits compared to their potential for adverse effects in the routine prevention of ASCVD.**

スタチン以外の治療手段のエビデンス不足



2013ACC・AHAガイドラインの捉え方

- LDL-Cの管理目標値を決定するに足るエビデンスは現状では十分ではない→異論なし
- そのためJASガイドライン2012年版でも20-30%のLDL-C低下を目標とすることも考慮するとしている。
- JASガイドライン2012年版における記載→脂質管理目標値は薬物療法を開始するための値ではなく、到達努力目標値である。

ESC / EASの見解

New guidelines in USA:

2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk

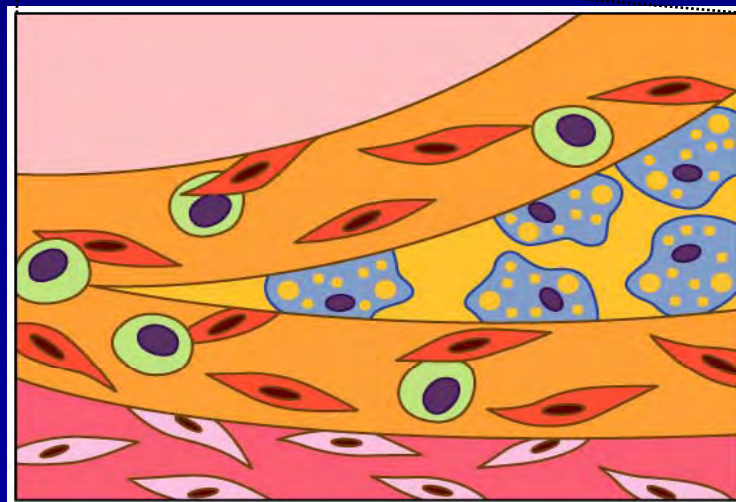
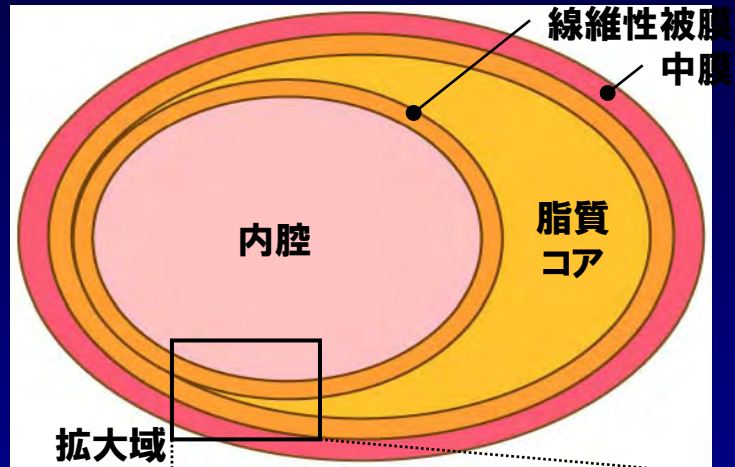
How do they compare with the EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemia?

Comment by EAS Guidelines Committee

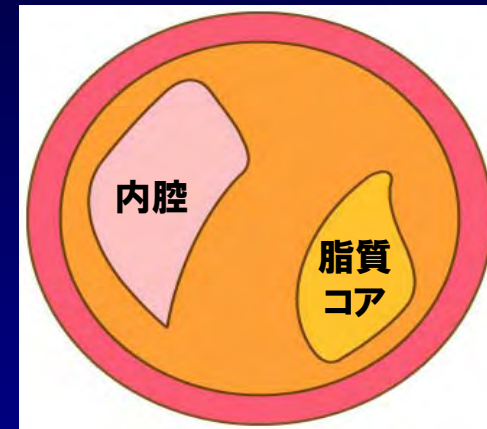
...Furthermore, risk reduction in general should be individualized for each patient, and **this can be more specific if targets are defined.** The simplistic approach...may limit the exploitation of the potential that is available for CVD prevention...

安定なプラークと不安定なプラーク

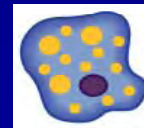
不安定なプラーク



安定なプラーク



T細胞



マクロファージ



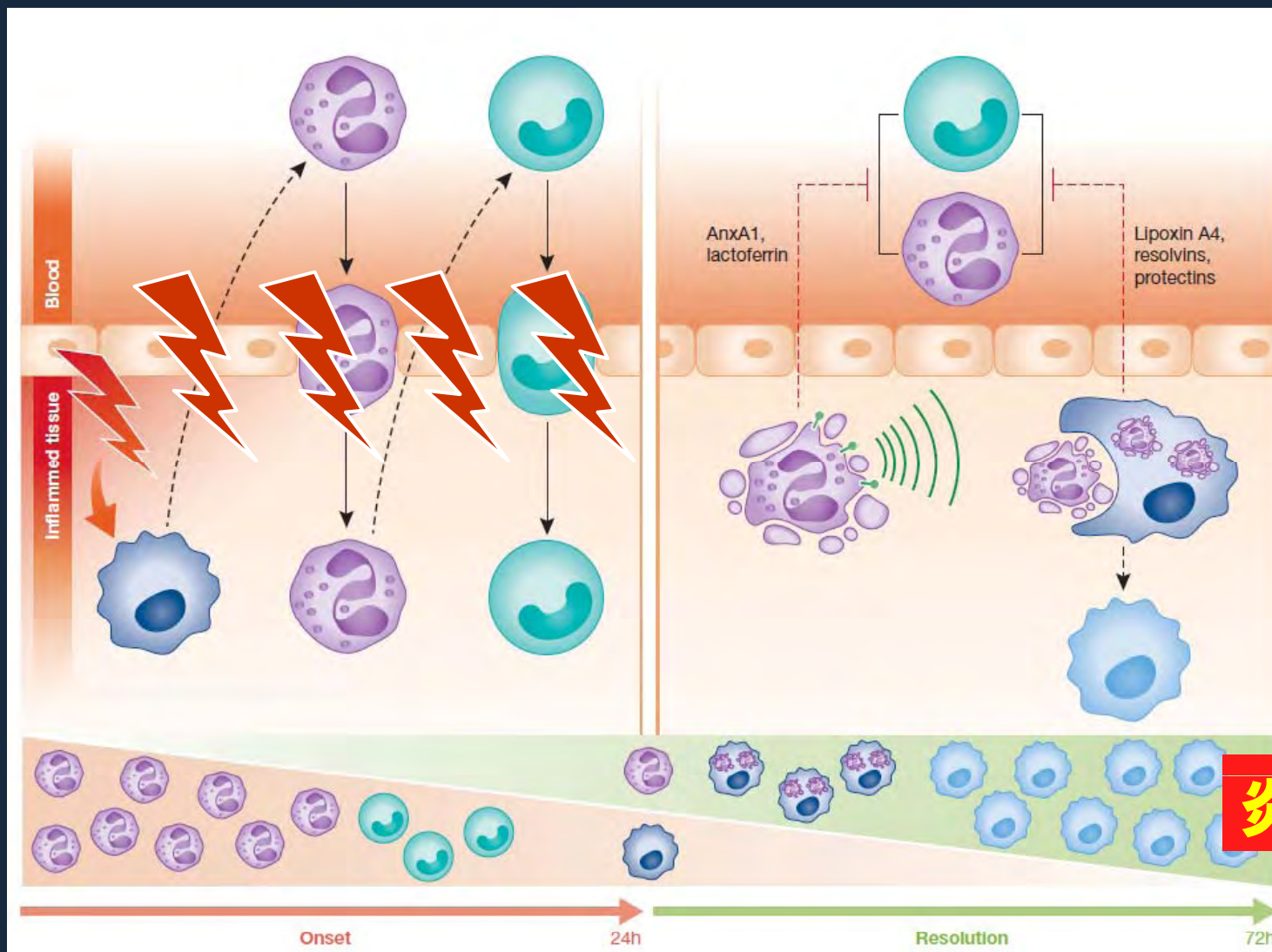
活性化された平滑筋細胞









正常中膜平滑筋細胞

炎症反応

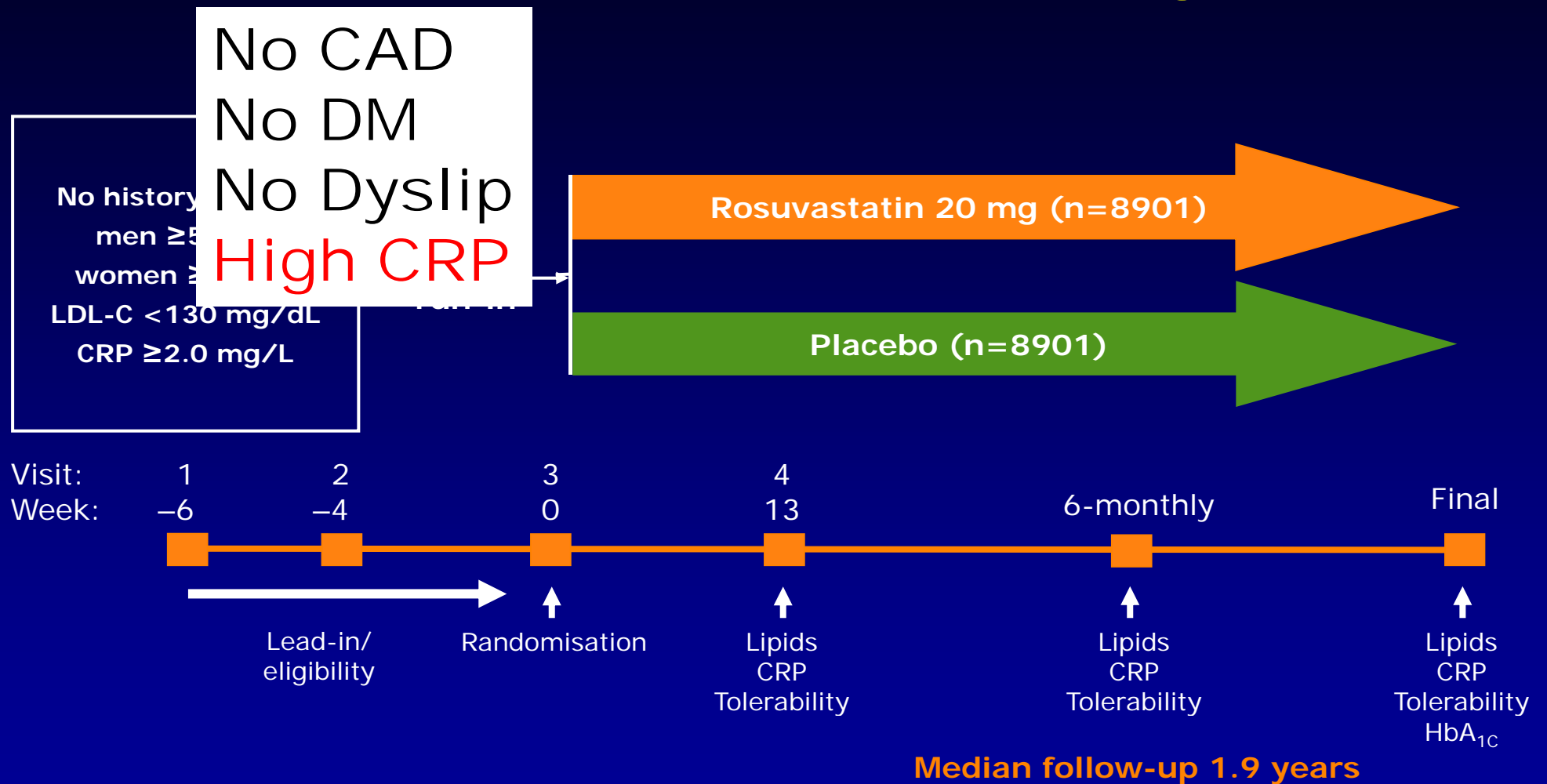
炎症反応の収束とその破綻



-  Neutrophil
-  Monocyte
-  Pro-inflammatory macrophage
-  Efferocyte
-  Apoptotic neutrophil
-  Resolution-phase macrophage

**炎症反応の遷延
= 慢性炎症**

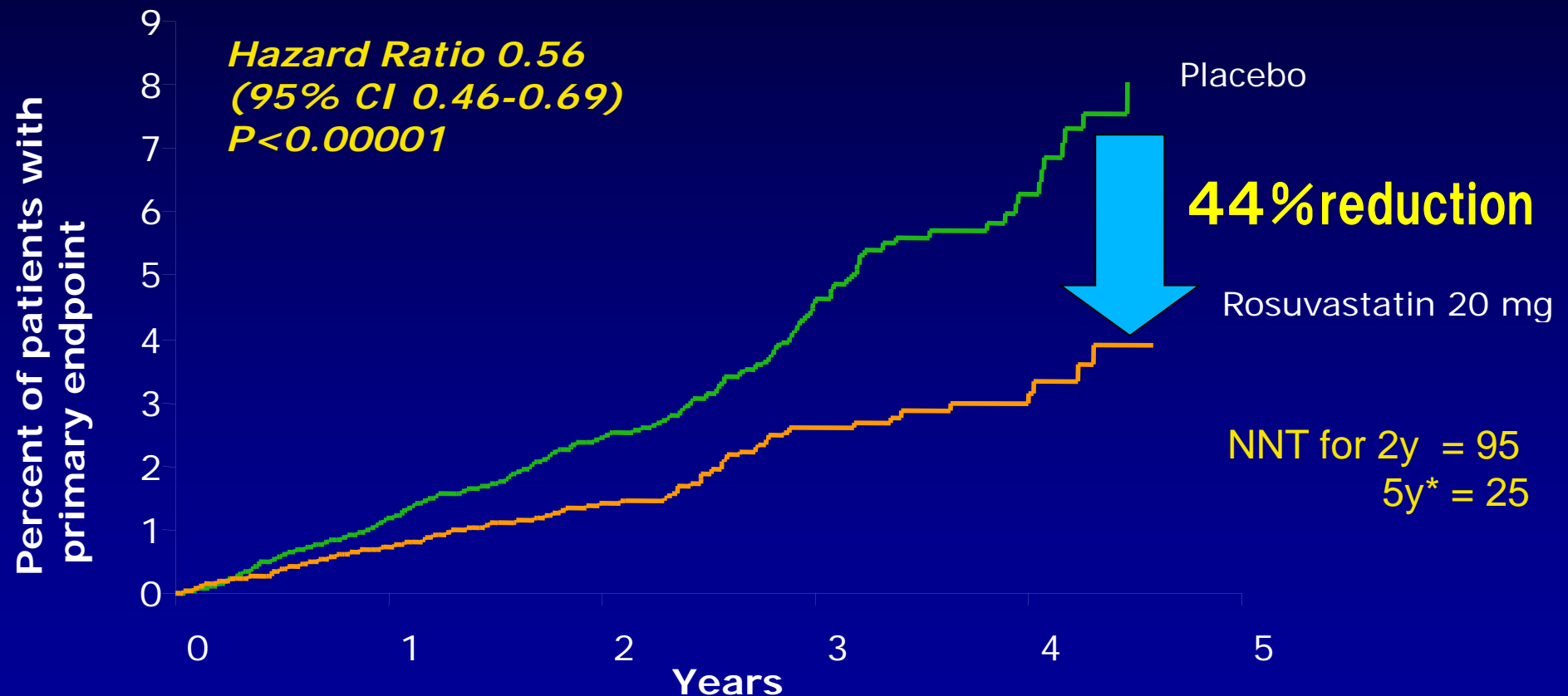
JUPITER – study design



CAD=coronary artery disease; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; CRP=C-reactive protein; HbA_{1c}=glycated haemoglobin

JUPITER - Primary Endpoint

Time to first occurrence of a CV death, non-fatal stroke, non-fatal MI, unstable angina or arterial revascularization



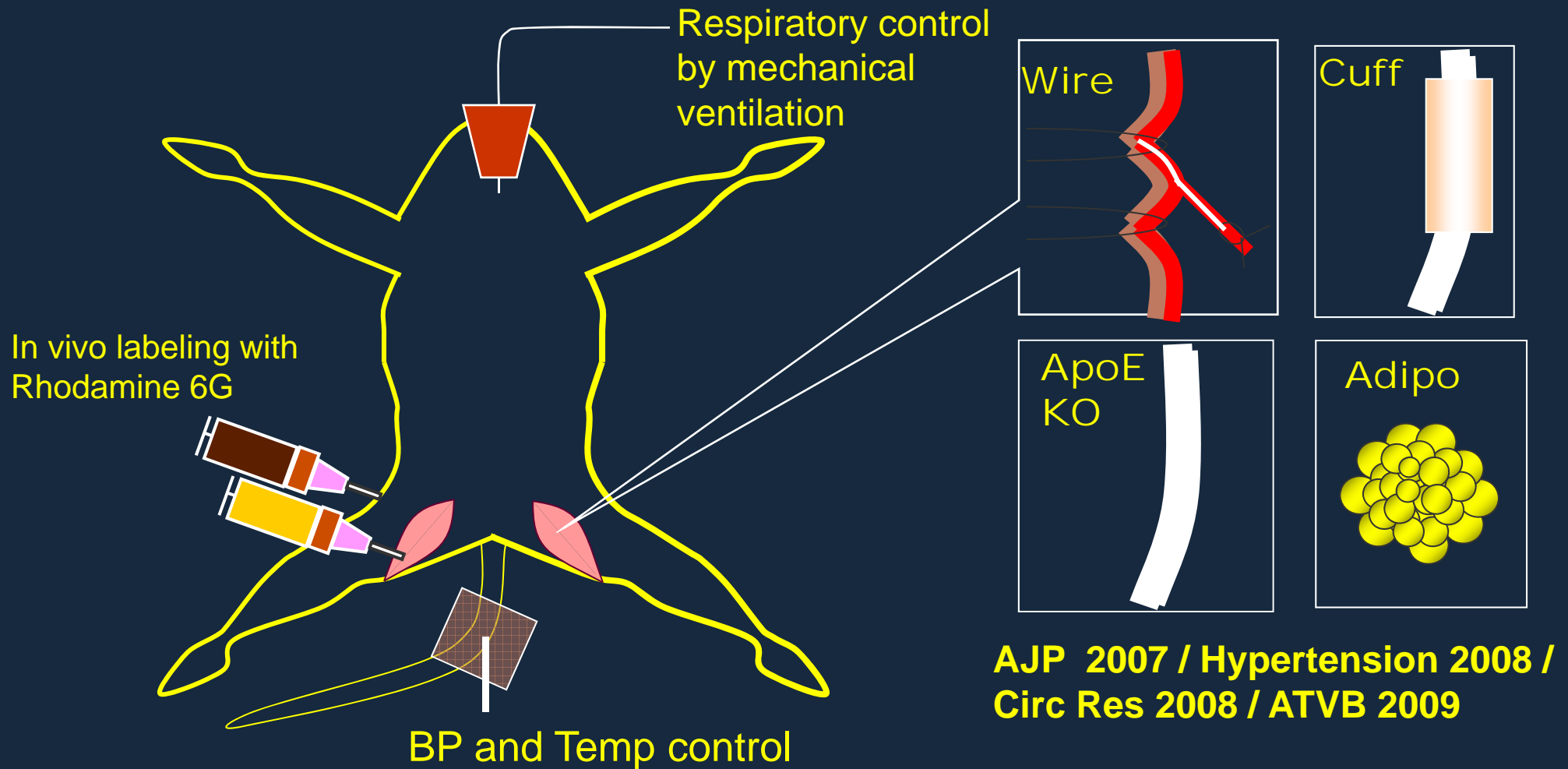
Number at risk

RSV	8901	8412	3893	1353	538	157
Placebo	8901	8353	3872	1333	531	174

*Extrapolated figure based on Altman and Andersen method

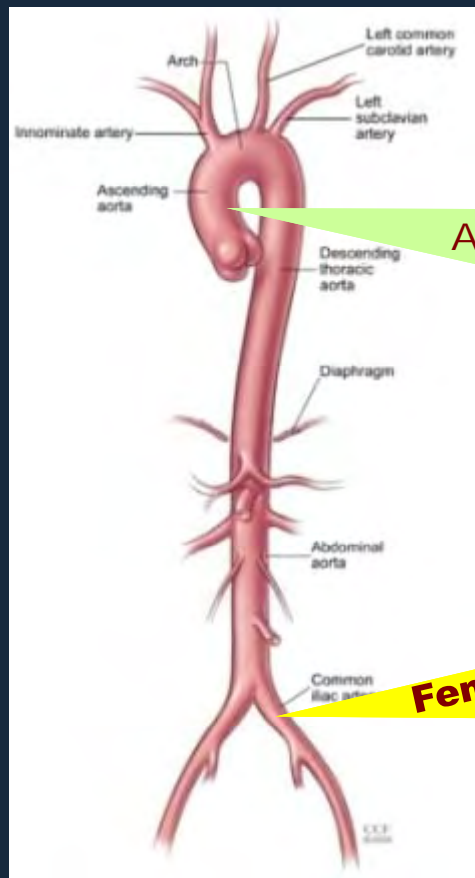
Ridker P *et al.* *N Eng J Med* 2008; **359**: 2195-2207

Schematic image of mouse femoral artery IVM system

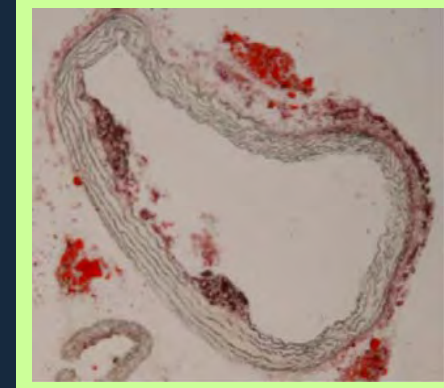
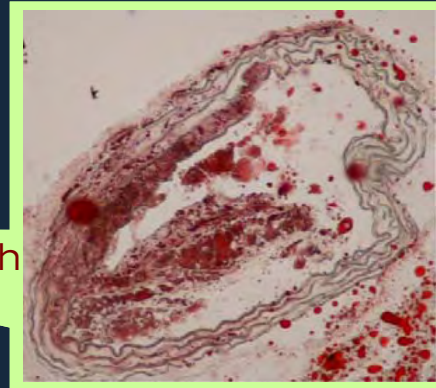


Regional progression of atherosclerosis in ApoE null mice

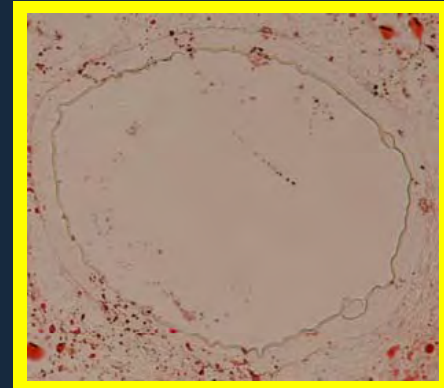
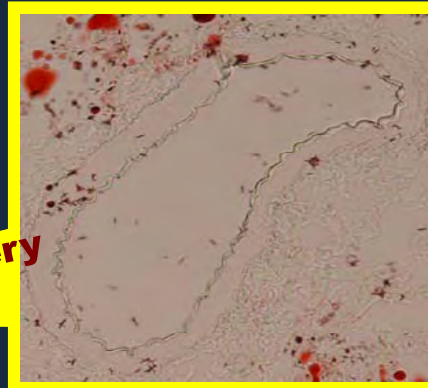
ApoE KO mouse 12w old



Aortic arch



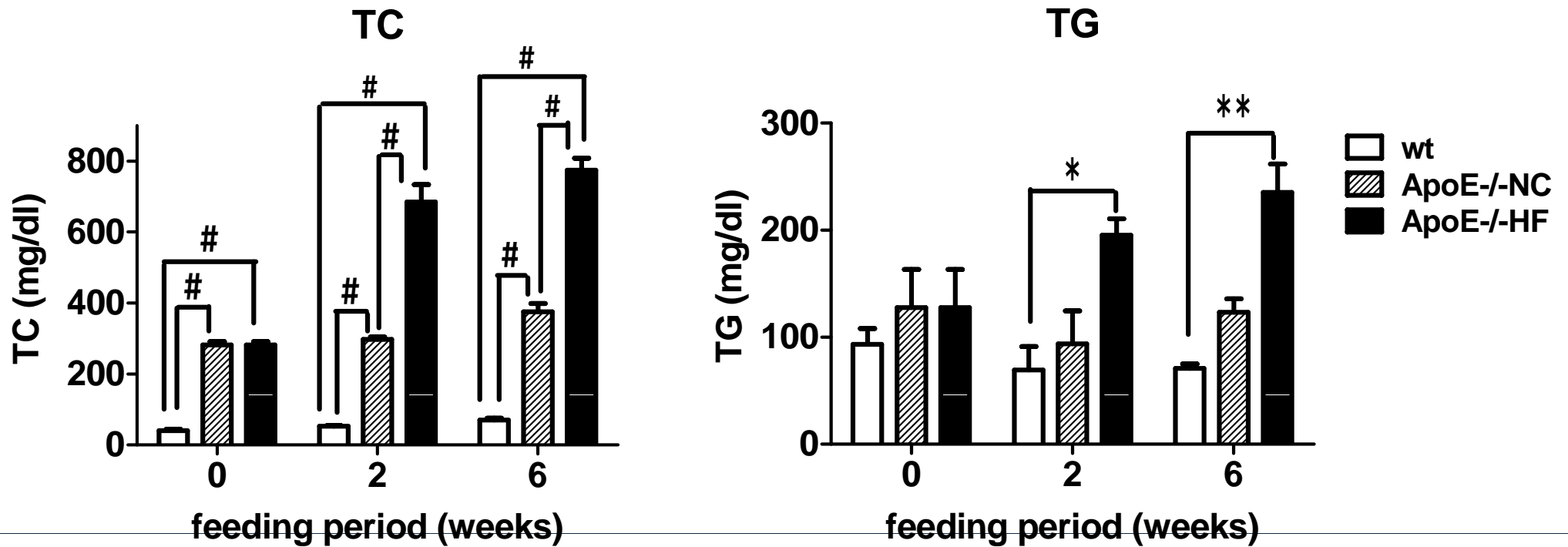
Femoral artery



Vehicle

Rosuvastatin

High fat diet accelerates dyslipidemia in ApoE null mice



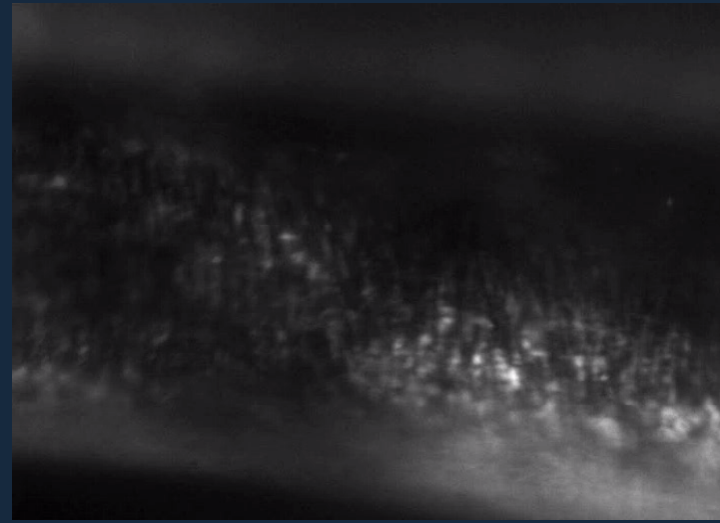
In vivo imaging of intimal leukocyte adhesion in developing atherosclerosis

ApoE

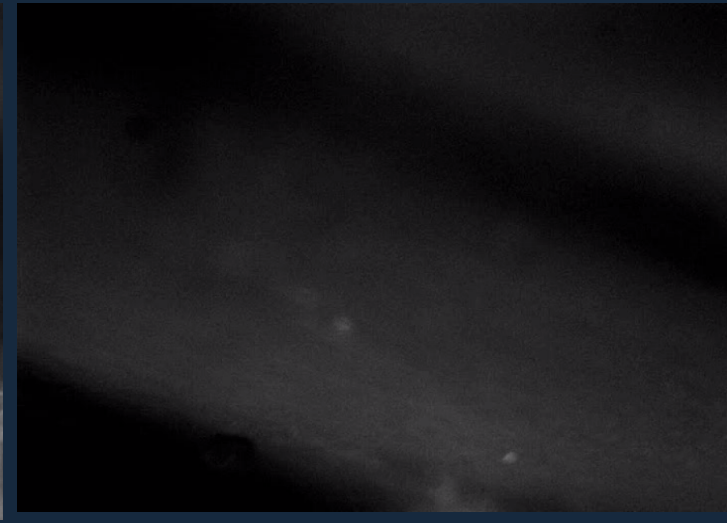
ApoE KO mouse



8w old

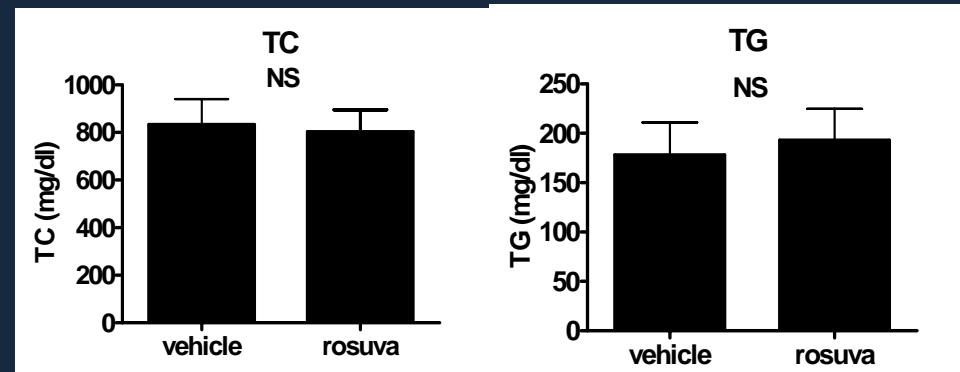
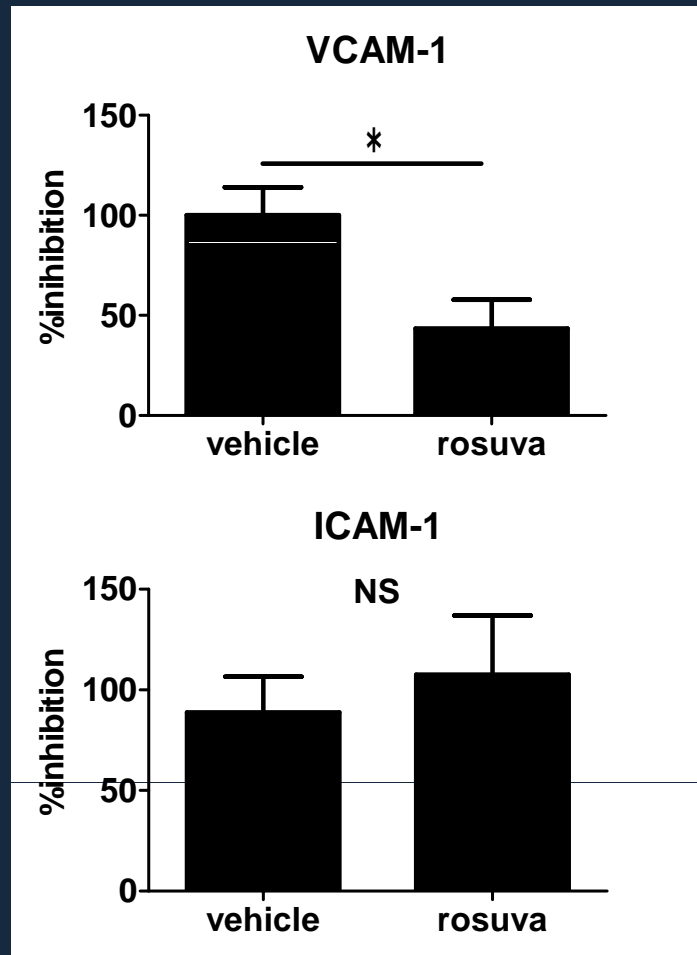


12w old

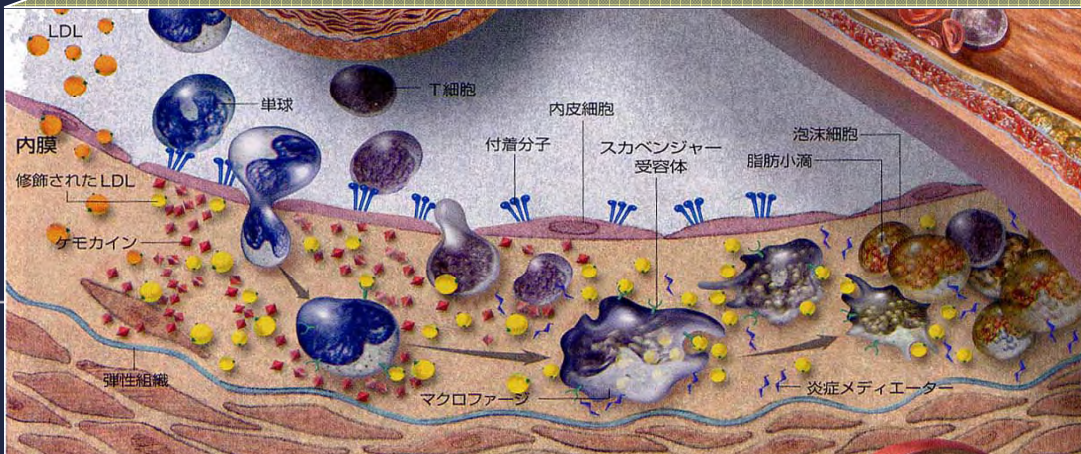
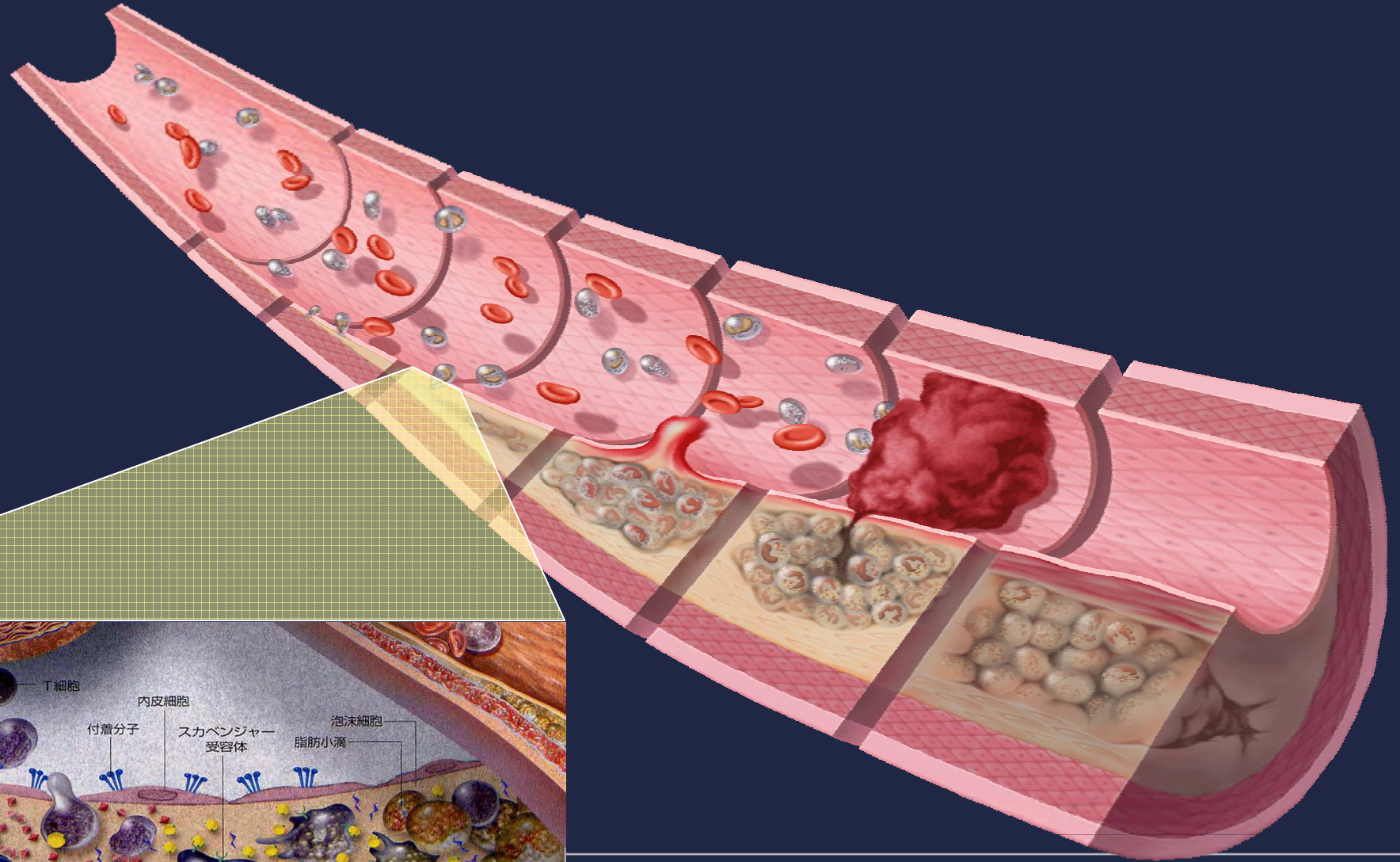


12w old
+ statin

VCAM-1 expression is downregulated by rosuvastatin w/o lipid lowering

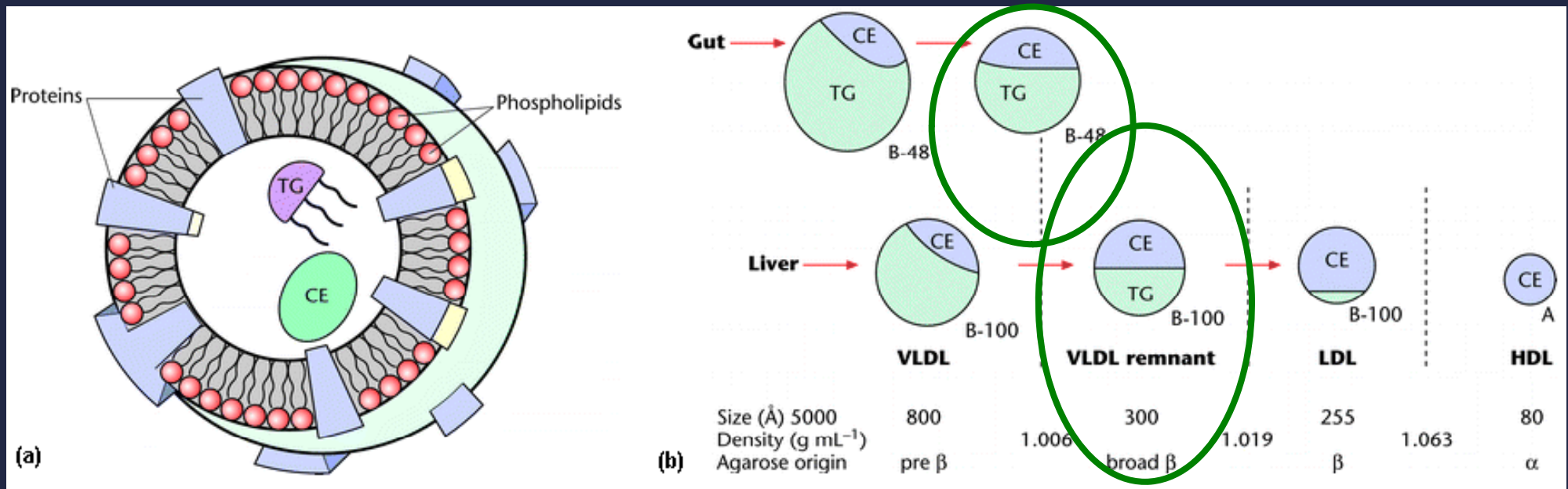


炎症収束の破綻としての動脈硬化症

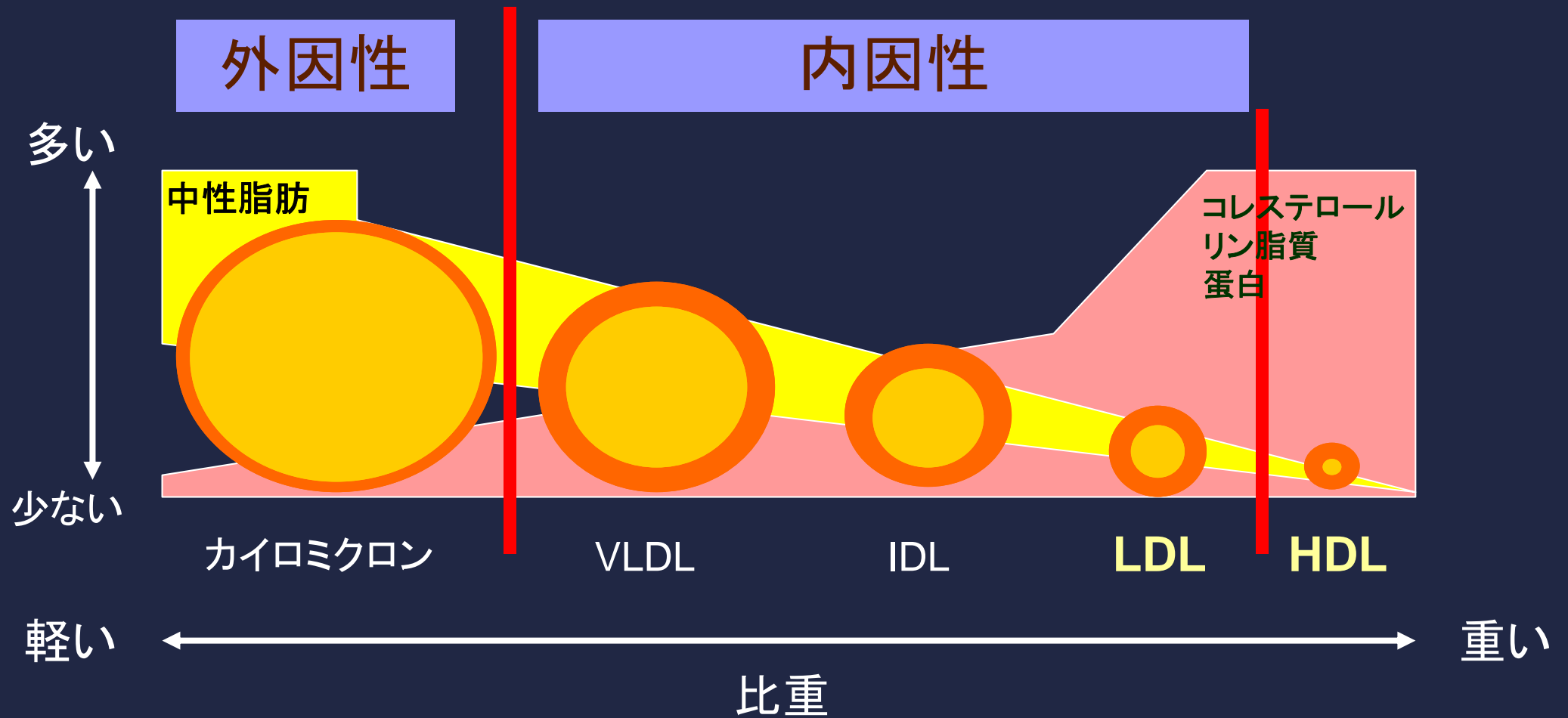


動脈硬化症における炎症惹起誘因

TG-rich lipoprotein



リポ蛋白の種類



“脂質の流れ”の乱れ



炎症反応の惹起

脂質代謝の回復



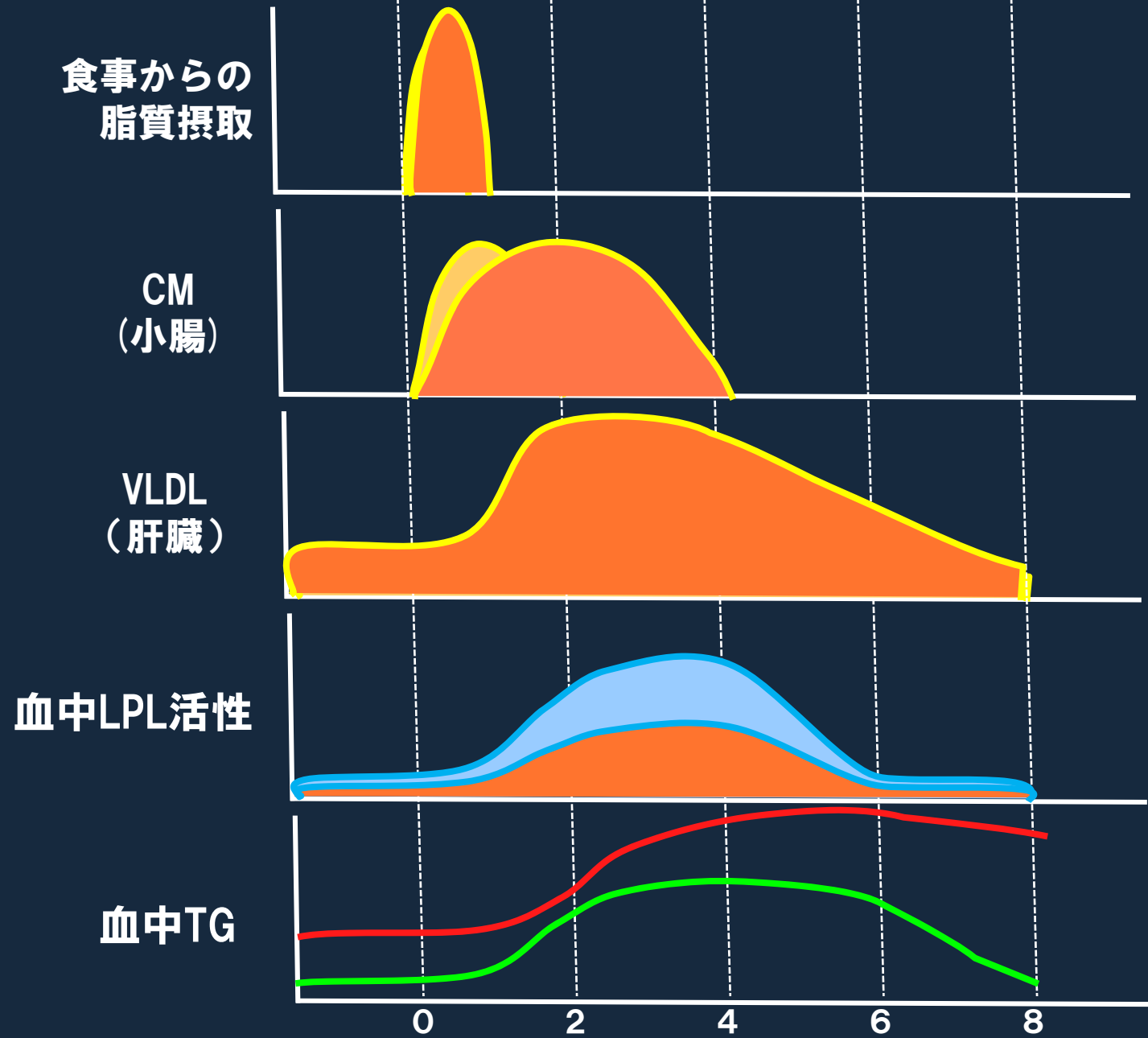
炎症反応の収束

代謝異常の慢性化



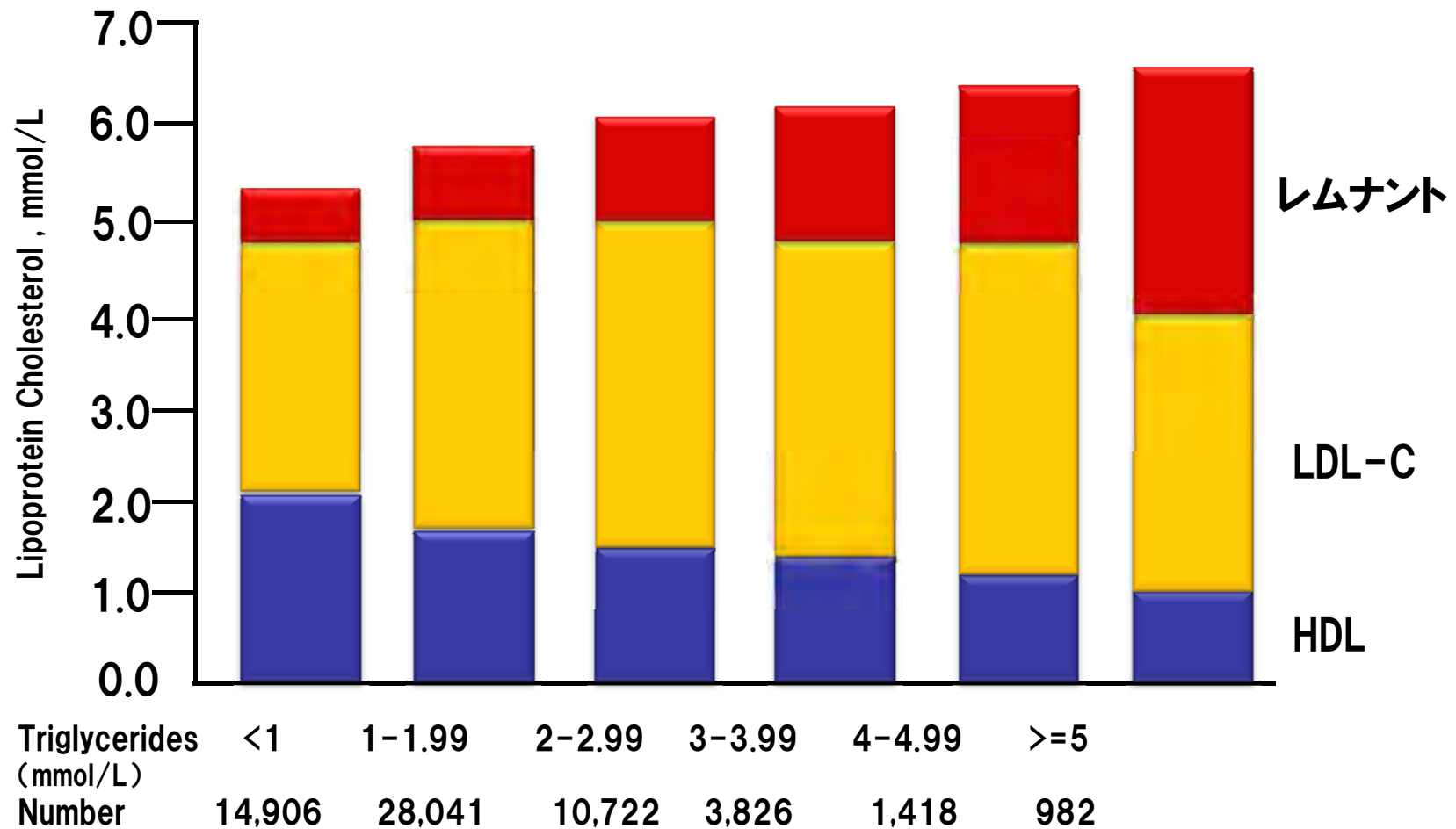
炎症反応の遷延
＝慢性炎症

健常人と脂質異常患者の“脂質の流れ”

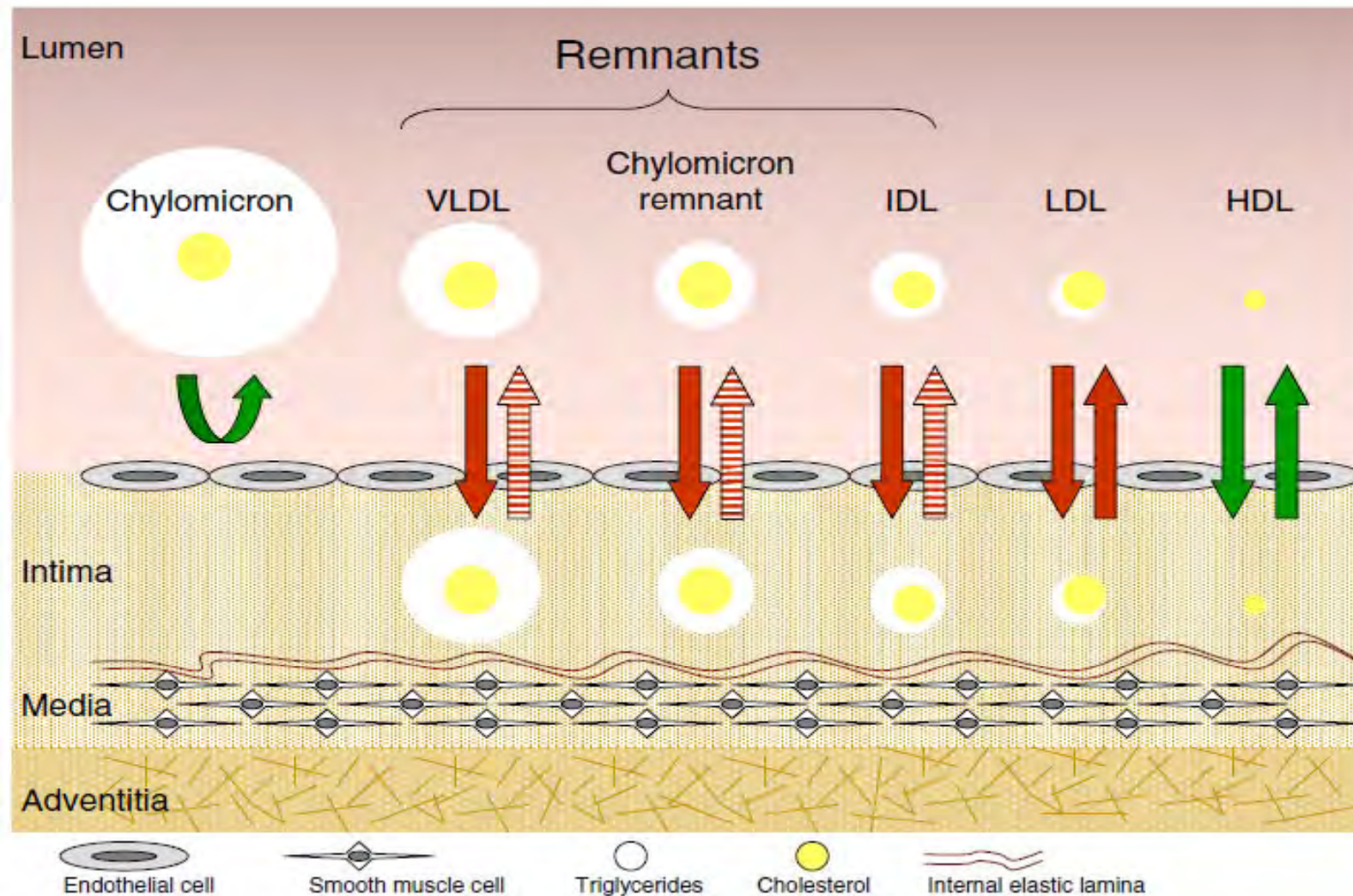


血清TGの増加はレムナントの増加およびHDLの低下と関連している

～コペンハーゲンにおける3つの大規模試験(CGPS,CCHS,CIHDS)より～



レムナントとLDLが動脈壁の中に閉じ込められ アテローム性動脈硬化を引き起こすメカニズム



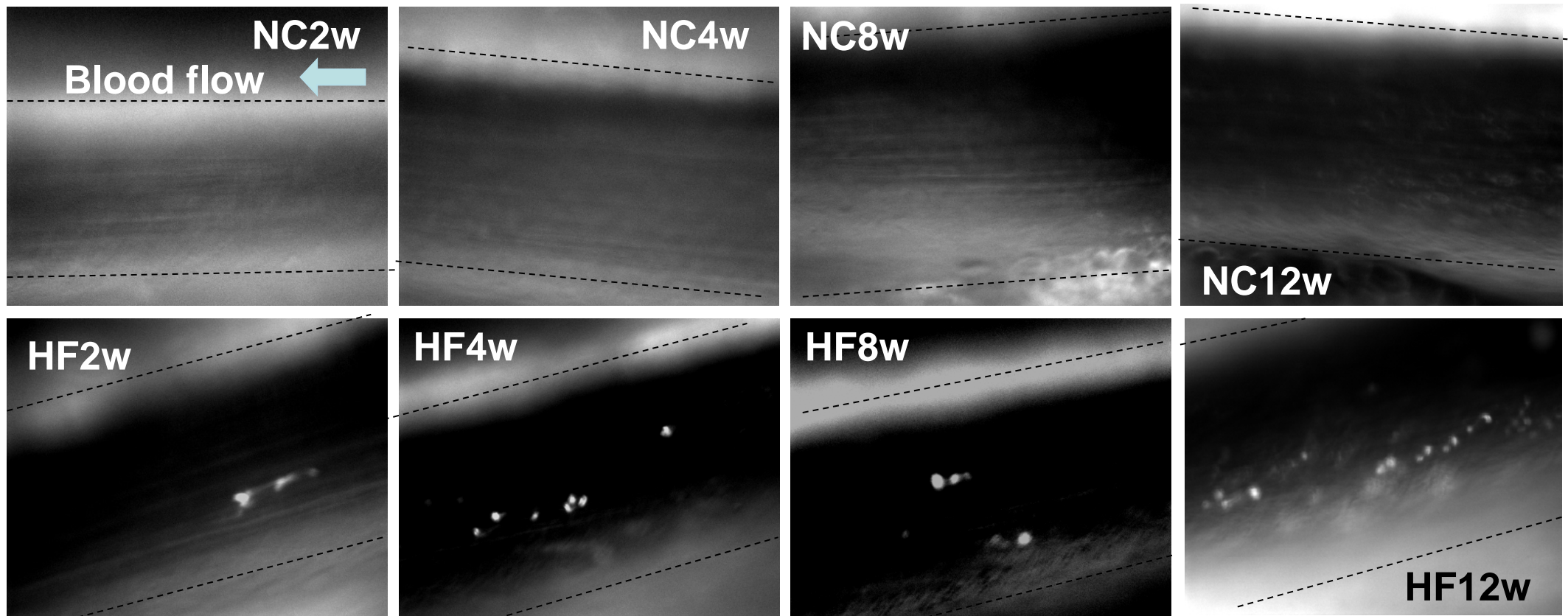
高脂肪食負荷は炎症反応を誘発するか？

短期間高脂肪食負荷



炎症早期の白血球遊走の確認と そのメカニズム解析

High Fat diet (HFD) alone induces leukocyte adhesion to mouse femoral artery



Advance Publication by J-STAGE



Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

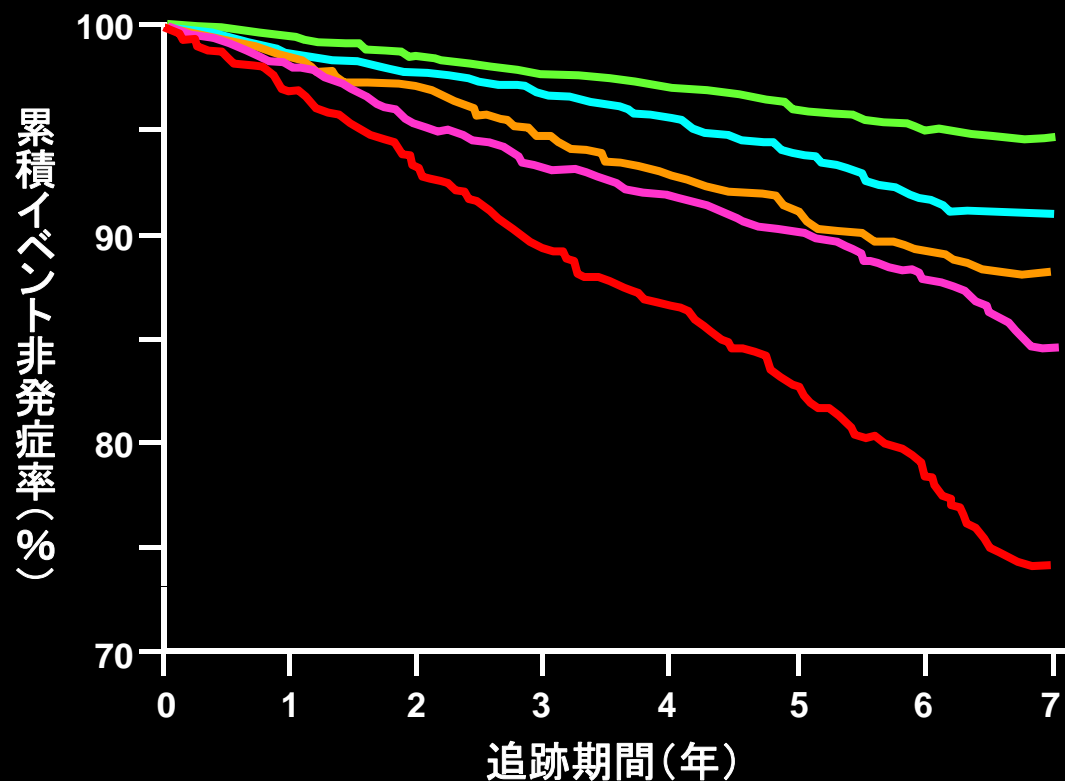
Effect of Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Patients

– Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Study –

Ryuji Nohara, MD; Hiroyuki Daida, MD; Mitsumasa Hata, MD; Kohei Kaku, MD;
Ryuzo Kawamori, MD; Junji Kishimoto, PhD; Masahiko Kurabayashi, MD; Izuru Masuda, MD;
Ichiro Sakuma, MD; Tsutomu Yamazaki, MD; Hiroyoshi Yokoi, MD; Masayuki Yoshida, MD
for the Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators

頸動脈IMTの進展は心血管イベント発症に繋がる

-心血管イベントの予知因子としての頸動脈IMT-



頸動脈IMT 5分割		イベント例数 層別例数	相対リスク* (95%信頼区間)
薄い	1st	40/895	1.00
	2nd	70/895	1.60 (1.08-2.36)
	3rd	93/896	2.03 (1.40-2.94)
	4th	109/895	2.27 (1.57-3.29)
厚い	5th	184/895	3.87 (2.72-5.51)

*: 年齢, 性別補正後 p<0.001

対象: 心血管疾患の既往のない65歳以上の男女 5,858例

方法: エコーにて総頸動脈および内頸動脈IMTを計測し、その平均肥厚度の薄い例から厚い例に5分割し、各層での心血管イベント(心筋梗塞および脳卒中)発症の有無を6.2年間(中央値)観察した。

[全例の平均値(M±SD)] 総頸動脈IMT: 1.03±0.20mm, 内頸動脈IMT: 1.37±0.55mm

試験デザイン

高LDL-C血症患者を対象として、ロスバスタチンによる積極的脂質改善療法が脂質値・頸動脈IMTへ与える影響を、プラバスタチンによる従来治療と比較検討する。

高LDL-C血症患者

(400例)

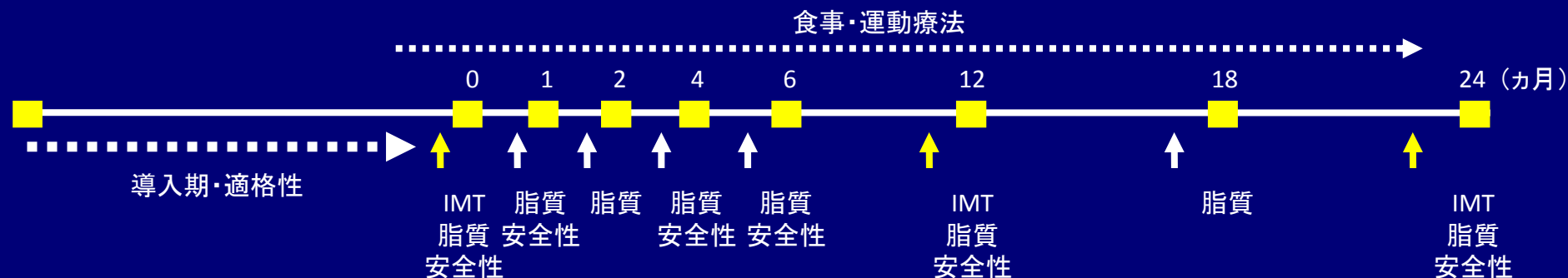
- LDL-C \geq 140mg/dL
- max-IMT \geq 1.1mm
- 20歳以上(性別:不問)
- 試験開始前1ヵ月以内にスタチンを服用した患者を除外

ロスバスタチン 200例

5mg/日で投与を開始し目標値未満になるように漸次増量する
《LDL-C管理目標値》
1次予防患者80mg/dL未満, 2次予防患者70mg/dL未満

プラバスタチン 200例

10mg/日で投与を開始し目標値未満になるように漸次増量する
《LDL-C管理目標値》
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007に準ずる



患者背景(試験開始時)*

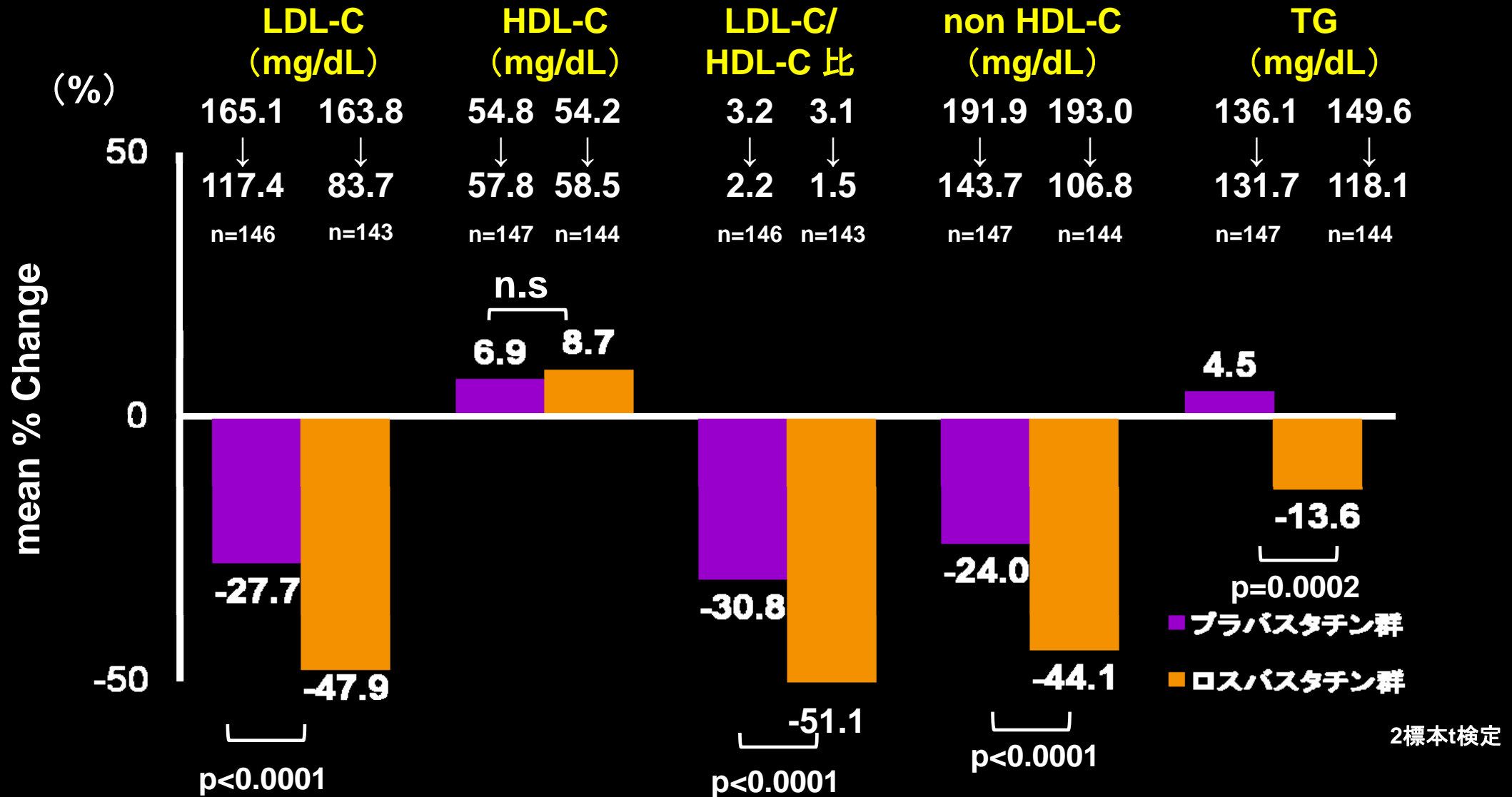
	ロスバスタチン群	プラバスタチン群	
総コレステロール(mg/dL)(n)	247.2 ± 34.3 (157)	246.7 ± 31.3 (154)	
LDLコレステロール(mg/dL)**(n)	163.8 ± 31.0 (156)	165.1 ± 29.1 (153)	
HDLコレステロール(mg/dL)(n)	54.2 ± 12.2 (157)	54.8 ± 13.2 (154)	
non HDLコレステロール(mg/dL)(n)	193.0 ± 32.2 (157)	191.9 ± 32.1 (154)	
中性脂肪(mg/dL)(n)	149.6 ± 80.3 (157)	136.1 ± 69.8 (154)	
HbA1c(国際標準値)(%)(n)	6.23 ± 0.83 (152)	6.27 ± 0.85 (150)	
収縮期血圧(mmHg)(n)	132.4 ± 17.0 (159)	131.0 ± 18.0 (155)	
拡張期血圧(mmHg)(n)	76.7 ± 11.1 (159)	74.9 ± 13.5 (155)	
頸動脈IMT(mm)			
mean-IMT(n)	0.919 ± 0.22 (157)	0.868 ± 0.19 (153)	p < 0.05
IMT-Cmax(n)	1.34 ± 0.51 (154)	1.29 ± 0.46 (153)	
IMT-Bmax(n)	1.62 ± 0.68 (151)	1.61 ± 0.58 (149)	
IMT-lmax(n)	1.26 ± 0.65 (146)	1.18 ± 0.58 (144)	

* 有効性解析対象集団のうち試験開始時の検査値を得られた症例

**Friedewald formula

LDL-C = total cholesterol (TC) – HDL-C – (triglyceride [TG]/5)

脂質変化(12カ月時)*



*12カ月後解析対象集団のうち、試験開始時、12カ月時検査値を得られた症例

早期終了の経緯とDataの取り扱い

- 早期終了の経緯

2011年4月15日

試験実施計画書に定められた12ヵ月時の中間解析に伴い安全性評価委員会を開催。安全性評価委員長からの中止勧告を受け、試験を早期終了した。

中止勧告の理由:有効性評価における群間差が顕著であるため。

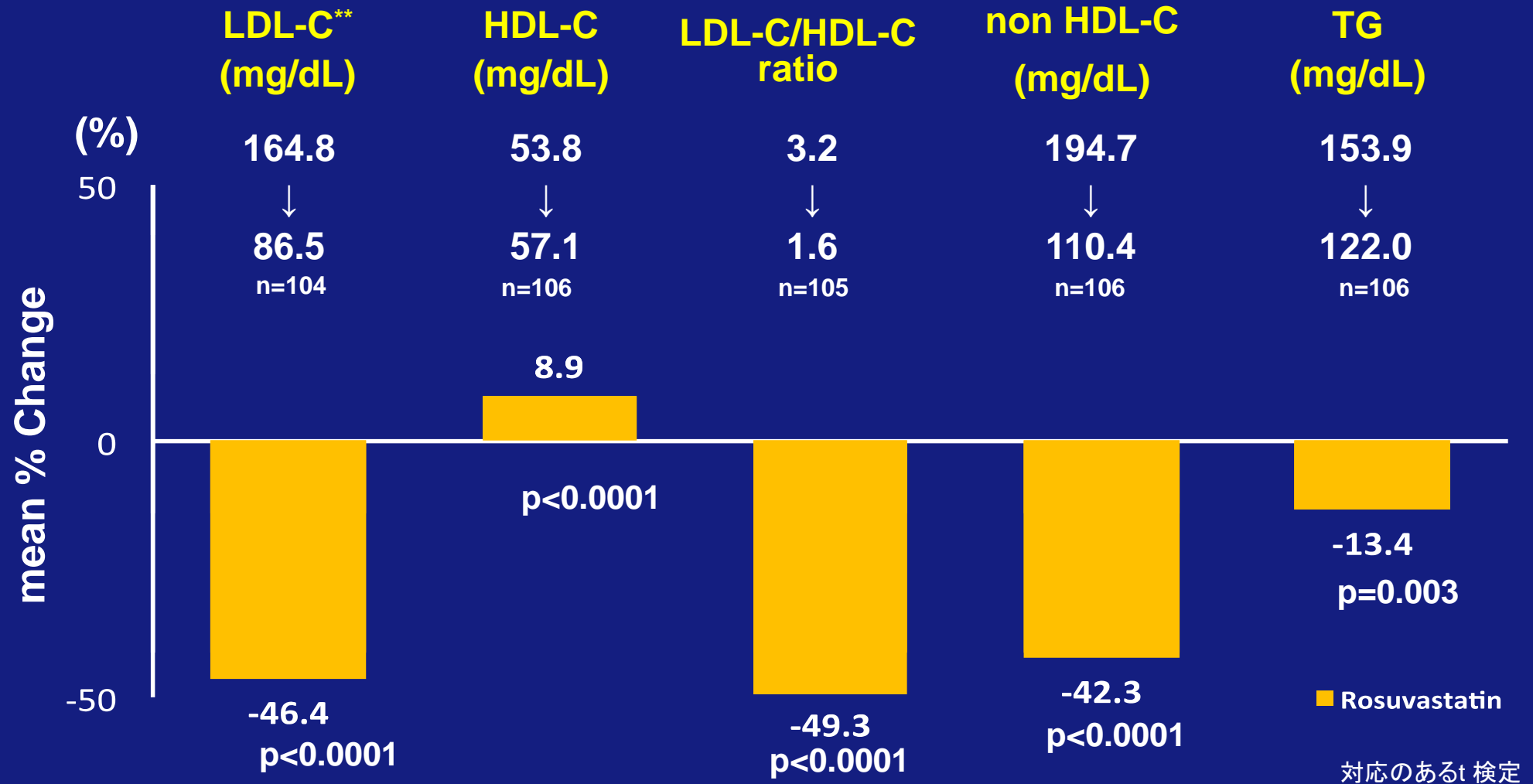
- Dataの取り扱い

全てのDataは、試験中止日(2011/4/15)までを採用した。

有効性評価については、1年次の解析結果(中間解析結果)を本試験の結論とし、2年次の解析結果は参考扱いとする。

安全性評価については、試験中止日までのDataを評価対象として取り扱う。

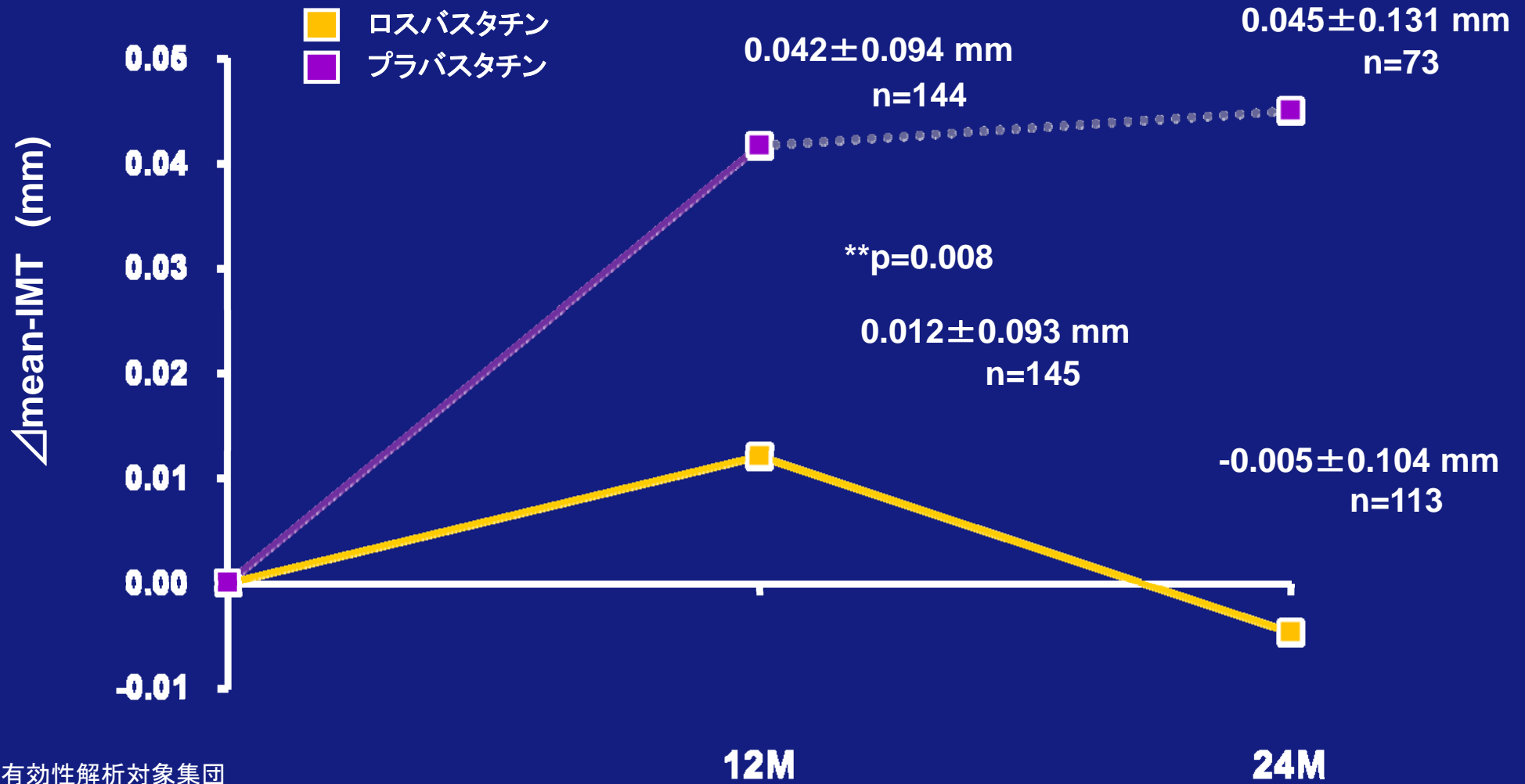
結果:各脂質値*変化率(24ヵ月後)



*有効性解析対象集団

**Friedewald 式: LDL-C = total cholesterol (TC) - HDL-C - (triglyceride [TG]/5)

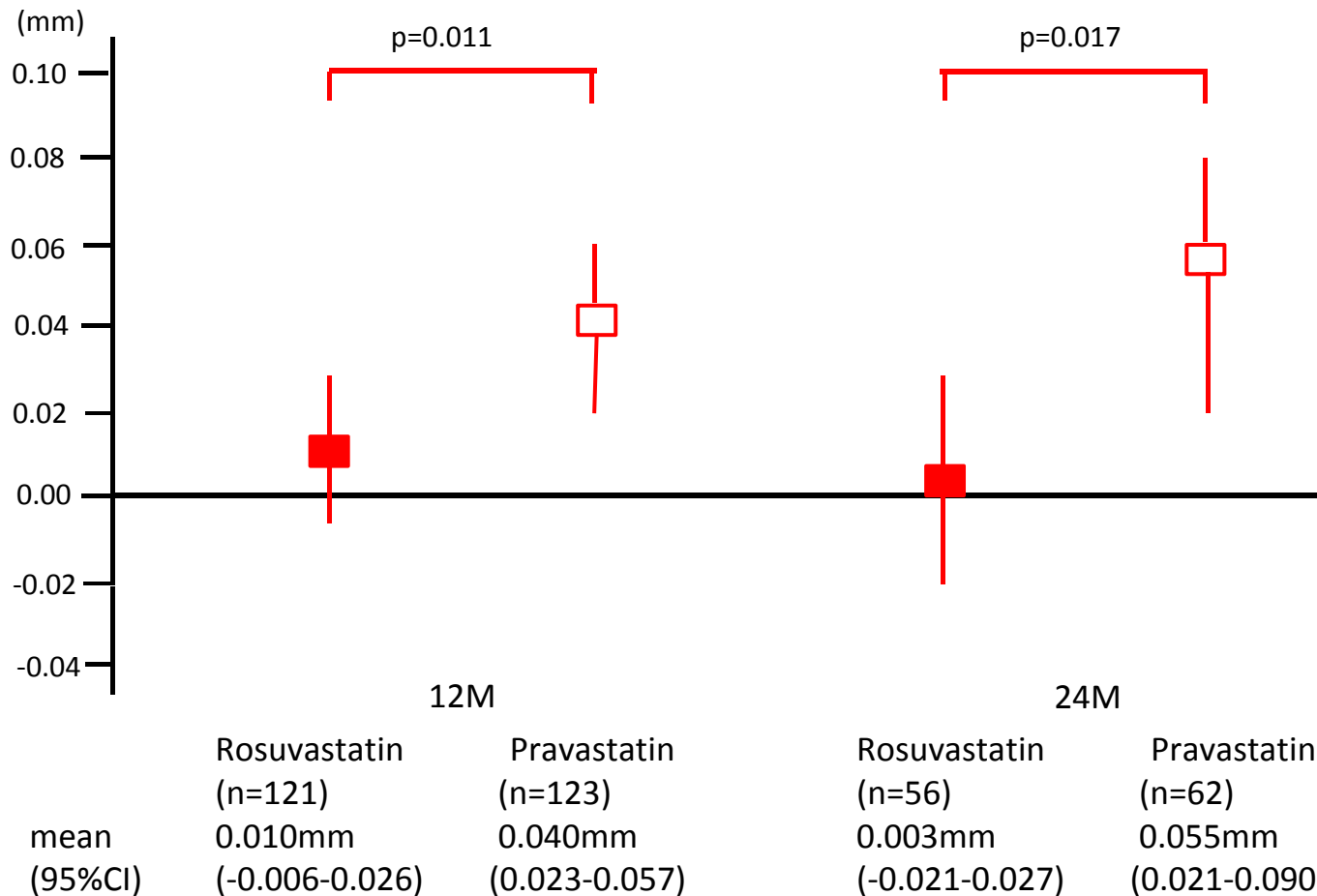
結果 : mean-IMT*変化



*有効性解析対象集団

**対応のあるt検定

Changes in the mean intima-media thickness(IMT) at 12 and 24 months in the primary Prevention subjects.





ご静聴ありがとうございました